



TITLE:

膀胱腫瘍に対するAdriamycinの膀胱腔内注入療法(予報)

AUTHOR(S):

新島, 端夫; 松村, 陽右; 近藤, 捷嘉; 片山, 泰弘; 尾崎, 雄治郎

CITATION:

新島, 端夫 ...[et al]. 膀胱腫瘍に対するAdriamycinの膀胱腔内注入療法(予報). 泌尿器科紀要 1975, 21(3): 233-247

ISSUE DATE:

1975-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121791>

RIGHT:

膀胱腫瘍に対する Adriamycin の膀胱腔内注入療法 (予報)

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 新島端夫教授)

新	島	端	夫
松	村	陽	右
近	藤	捷	嘉
片	山	泰	弘
尾	崎	雄	治郎

INTRAVESICAL INSTILLATION OF ADRIAMYCIN FOR THE
TREATMENT OF TUMOR OF THE BLADDER:
THE PRELIMINARY REPORT

Tadao NIJIMA, Yōsuke MATSUMURA, Katsuyoshi KONDŌ,
Yasuhiro KATAYAMA and Yōjiro OZAKI

*From the Department of Urology, Okayama University Medical School, Okayama, Japan
(Director: Prof. T. Nijima)*

Adriamycin (ADM) was given to 11 patients with vesical tumor by instillation into the bladder. Three different doses, namely (1) 20 mg of ADM dissolved in 20 ml of physiological saline solution, (2) 30 mg of ADM dissolved in the solution, and (3) 60 mg of ADM in 30 ml of the same, were administered to the patients divided into three groups for 3 consecutive days. The medication was interrupted for 2 weeks before the second instillation. This way of treatment was designated as one course of the ADM therapy by intravesical instillation. When some favourable effects were observed on the examination of cystoscopy after the first course, the therapy was repeated once more. The final judgement of the effect of the drug was made after the therapy of two courses (after four weeks). The effect of the drug was evaluated on the basis of the findings of cystoscopy as well as cystogram. When the shrinkage of the tumor was more than 50% in size after the therapy as compared with the initial size of tumor, the drug was considered to be effective. When the shrinkage more than 90%, it was judged as markedly effective. When no shrinkage or if any less than 50% was observed, it was criticized to be ineffective. In case that subjective symptoms or cystoscopic findings were worsened without any noticeable anti-tumor effect after the therapy, the drug was regarded as aggravated. According to the said criteria, the drug was found to be markedly effective in 2 cases, effective in 5 cases and ineffective in 4 cases. There was no aggravated case. The blood level after the instillation into the bladder was very low. However, the similar undesired side-effects such as depilation which is encountered in the intravenous administration of the drug were also noted in one case. Two patients who received three courses of the treatment showed redness and edema on the membrane of the bladder. This finding was suggestive of the fact that the drug has an irritant effect on the vesical membrane.

緒 言

早期膀胱癌に対する膀胱保存的療法は、種々試みられているが、いまだじゅうぶん満足すべき治療法は得られていない。とくに、手術的治療の困難な多発性腫瘍に対しては、種々薬剤の膀胱腔内注入療法あるいは、最近では、水圧療法、温水注入療法なども試みられ、ある程度の効果が得られているが、その適応などの点で、問題を残している。

われわれは、Bonadonna ら¹⁾により開発された制癌抗生物質である Adriamycin (以下 ADM) を膀胱腔内注入療法に使用する機会を得たので、少数例の経験ではあるが、その結果の概要を報告する。

Adriamycin について

ADM は、1967年、イタリアの Farmitalia 研究所が *Streptomyces peucetius* 変異菌の培養株から分離した新しい制癌抗生物質であり、Daunomycin の14位の炭素原子に結合した水素原子が OH 基で置換された化学構造式を有し、分子量は 579.97 である (Fig. 1)。

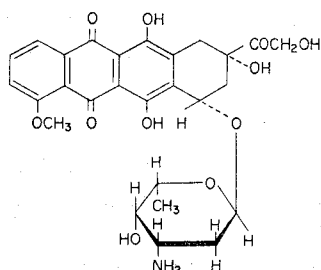


Fig. 1. Chemical structure of adriamycin.

Marco ら²⁾の動物実験にて、ADM の治療指数は、Daunomycin の0.67に対して、1.21と約2倍の腫瘍効果をもつことが明らかにされ、注目を集めた。本邦においては、1971年から肺癌の化学療法など臨床に用いられ、その優れた制癌効果について、報告されている。

対 象

1974年12月より1975年3月までの間に岡山大学泌尿器科に入院した膀胱癌患者11名を対象とした。その内訳は、Table 1 に示すごとくであり、最低年齢48歳、最高年齢80歳で、平均年齢は64.8歳である。

注 入 方 法

ADM の膀胱粘膜刺激性および膀胱粘膜透過性が明

Table 1.

			例 数
性 別	男		8
	女		3
初 再 発 発 再 発	初 発		5
	再 発		6
単 多 発 発 多 発	単 発		1
	多 発		10
病理組織学的 所 見	pa. tr. ca.		10
	non-pa. tr. ca.		1

pa. tr. ca.: papillary transitional cell carcinoma
non-pa. tr. ca.: non-papillary transitional cell carcinoma

らかでないため、濃度を段階的に上げて使用した。すなわち、第1群は ADM 20 mg を生食水 20 ml に溶解 (1,000 μ g/ml)、第2群は、30 mg を生食水 30 ml に溶解 (1,000 μ g/ml)、第3群は 60 mg を生食水 30 ml に溶解 (2,000 μ g/ml) し、膀胱腔内に注入した。

膀胱腔内把持時間は、原則として2時間とし、15分ごとに体位変換をおこない、2時間後、導尿により完全に排液を採取し、この濃度を測定した。また、膀胱内注入開始より1時間、2時間、6時間後に採血し、その血清中濃度を測定、体液内への移行を検討した。

ADM 濃度の測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を指示菌とした薄層カップ法でおこない、標準曲線は pH 7.0 phosphate buffer により作成した。培地は pH 7.0 brain heart infusion agar を使用した。

なお、注入液、排液の希釈は同一の Buffer によりおこない、血清中濃度も同一の標準曲線により測定した。膀胱注入前に採血、採尿し、それぞれ対照とした。

注入回数は、ADM 全身投与法に準じて、3日連続とし、2週後膀胱鏡検査をおこない、効果の認められる場合には、第2クールとして3日連続注入した。第3クールをおこなったものについても同様に2週間休薬ののち施行した。

なお、1クール終了時に効果が認められなかった症例は、無効例とし、ただちに他の療法に切りかえた。

効果判定基準

膀胱鏡的に、あるいは cystogram にて50%以上の腫瘍の縮小効果を認めたものを有効、90%以上の縮小を認めたものを著効、変化のないもの、あるいは、変

化はあっても50%以下のものを無効，腫瘍効果が無効で自覚症状あるいは膀胱鏡的に悪化したものを悪化した。

なお，今回は効果判定を2週後と，比較的短期間に限ったことを付言しておきたい。

結 果

各症例の経過については，Table 2～4 に示すごとくである。すなわち，第1群（Table 2）では，無効

1例，有効2例，著効2例，第2群（Table 3）では無効3例，有効1例，第3群（Table 4）では，著効2例で，全体としては，無効4例，有効3例，著効4例（有効率63.6%）であった。

なお，腫瘍が完全に消失したものはなく，また，悪化した症例もなかった。

ADM の回収率についてみると，Table 5～7 に示すごとくであり，50%以下の回収率であったものが，45回中11回すなわち24.4%，50～80%が12回すなわち

Table 2. 第1群

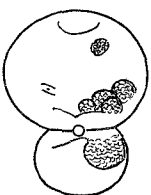

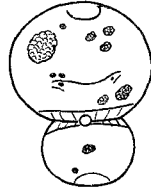
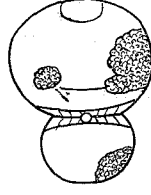

症例	氏 名	年 齢	性	初発か再発か	膀 胱 鏡 所 見	病理組織学的見	注入量 (mg)	腫 瘍 効果	膀 胱 注 射 後 の 症
1	Y. I.	56	男	初 発	 後 壁 大 状 性 母 指 頭 状 非 乳 頭 状 右側壁～前壁 非 乳 頭 状	non-pa. tr. ca. Grade III	① { 40 13.5 19.8 ② { 30 30 30 ③ { 30 30 30	著 効	第3クール時のみ把持時間終了直後からの頻尿，終末時排尿痛あり。2～3日にて軽快す
2	A. O.	73	女	初 発	 膀 胱 頸 部 大 状 性 母 指 頭 状 乳 頭 有 茎 性 (?) 大 乳 有 豆 頭 茎 大 状 性 有 茎 性	pa. tr. ca. Grade II	① { 30 20 20 ② { 30 30 30 ③ { 30 30 30	著 効	第1クール終了後2日目より頻尿，終末時排尿痛あり，坐薬を用い4～5日にて軽快。第2クール終了後さらに悪化
3	M. K.	63	男	再 発	 母 指 頭 大 状 性 乳 頭 有 茎 性 大 乳 有	pa. tr. ca. Grade II	① { 20 20 20 ② { 20 20 20	有 効	第1クール終了後より膀胱部に鈍痛，4～5日にて軽快。第2クール終了後5日目より全身倦怠感，腰部に熱感あり
4	H. Y.	73	女	初 発	 左 尿 管 口 大 状 性 鳩 乳 有 乳 頭 有 茎 性 右 尿 管 口 大 状 性 母 指 頭 状 乳 頭 有 茎 性	pa. tr. ca. Grade II	① { 20 20 20 ② { 30 30 30	有 効	第1クール終了後1日目のみ排尿痛，頻尿あり。第2クール終了後さらに悪化
5	U. T.	48	男	再 発	 小 乳 有 豆 頭 茎 大 状 性 小 乳 有 豆 頭 茎 大 状 性	pa. tr. ca. Grade I	① { 20 20 20	無 効	な し

Table 3. 第2群


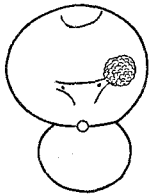

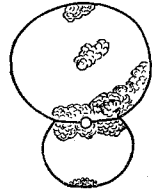
症例	氏名	年齢	性	初発か再発か	膀胱鏡所見	病理組織学的見所	注入量 (mg)	腫効	瘍果	膀胱注後の症
6	W. S.	72	男	再発	 大状性 粒頭基 米乳広	pa. tr. ca. Grade II	① { 30 30 30	無効		なし
7	K. T.	48	男	初発	 大状性 超母指頭 乳有	pa. tr. ca. Grade II	① { 30 30 30	無効		なし
8	U. H.	70	女	再発	 大状性 豆頭基 小乳有 大状性 粒頭基 粟乳有	pa. tr. ca. Grade II	① { 30 30 30	無効		なし
9	S. S.	80	男	初発	 乳頭状	pa. tr. ca. Grade III	① { 30 30 30	有効		なし

Table 4. 第3群



症例	氏名	年齢	性	初発か再発か	膀胱鏡所見	病理組織学的見所	注入量 (mg)	腫効	瘍果	膀胱注後の症
10	I. H.	55	男	再発	 大状性 母指頭 乳広	pa. tr. ca. Grade II	① { 60 60 60	著効		2回目終了後より頻尿、排尿痛あり。3回目45分しか把持できず。3~4日後、やや軽減す
11	K. Y.	75	男	再発	 大状性 右側壁 超母指頭 乳有 頸部 母指頭 乳広	pa. tr. ca. Grade II	① { 60 60 60	著効		2回目より終了後より、排尿痛、頻尿、膀胱部痛あり。3回目は10分しか把持できず

Table 5. 第1群

症例	氏名	ADM 注入量 (mg)	注入前 尿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	注入前 pH	排尿量 (ml)	排尿時 ADM 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	総量 (mg)	回収率 (%)	注入前 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	注入後血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		
										1 hr	2 hrs	6 hrs
1	Y. I.	第1回 40	0	6	295	135	39.8	99.5	0	0	0	0
		13.5	0	6	190	104	19.8	146.7	0	0	0	0
		19.8	0	6	290	75	21.8	110.1	0	0	0	0
		第2回 30	100以上	6	142				0			
		30	100以上	6	144				0	0	0	0
		30	100以上	6	95				0	0	0	0
		第3回 30	23	6	100	140	14.0	46.7	0	0	0	0
		30	0	6	80	170	13.6	45.3	0	0	0	0
		30	0	6	192	90	17.3	57.7	0	0	0	0
		第1回 30	0	5	214	153	32.7	109.0	0	0	0	0
		20	0	5	110	202	22.2	111.0	0	0	Trace	0
		20	0	5	106	236	25.0	125.0	0	0	0	0
2	A. O.	第2回 30	0	6	132	125	16.5	55.0	0	0	0	0
		30	0	6	160	129	20.6	68.7	0	0	0	0
		30	0	6	144	370	53.3	177.7	0	0	0	0
		第3回 30	0	6.7	148	250	37.0	123.3	0	0	0	0
		30	0		90	315	28.3	94.3	0	0	0	0
		20	0	5.2	96	145	14.0	46.7	0	0	0	0
		第1回 20	0	6	72	130	18.7	93.5	0	6.7	0	0
		20	0	6	252	57	14.4	72.0	0	0	0	0
		20	0	6	254	51	13.0	65.0	0	0	0	0
		第2回 20	0	6.9	188	32	6.0	30.0	0	0	0	0
		20	0	6.4	255	39	9.9	49.5	0	0	0	0
		20	0	7.7	99	42	4.2	21.0	0	0	0	0
4	H. Y.	第1回 20	0	5.6	310	50	15.5	77.5	0	0	0	0
		20	0	5.8	96	17	1.6	8.0	0	0	0	0
		20	0	5.8	100	140	14	70.0	0	0	0	0
		第2回 30	0	6.2	75	375	28.1	93.7	0	0	0	0
		30	10.8	6.2	72	5600	403.2	over	0	9.5	0	0
		30	0	6.0	80	490	39.2	130.7	0	0	0	0
		20	0	5.6	231	70	16.2	81.0	0	0	0	0
		20	0	6.0	647	29	18.8	94.0	0	0	0	0
		20	0	6.4	259	31	8.0	40.0	0	0	0	0
5	U. T.	20	0	5.6	231	70	16.2	81.0	0	0	0	0
		20	0	6.0	647	29	18.8	94.0	0	0	0	0
		20	0	6.4	259	31	8.0	40.0	0	0	0	0

26.7%, 80%以上が22回すなわち48.9%であった。回収率と腫瘍の大きさ、腫瘍効果、膀胱粘膜の変化などとの関係は、例数も少なく、まだ明らかでない。また、血中への移行は、ほとんど認められなかった。

次に著効例を提示する。

症例2. A. O., 73歳, 女。

頻尿と血尿を主訴として来院, 膀胱鏡的に, 膀胱頸

部に母指頭大, 乳頭状の腫瘍を認めた (Fig. 2)。生検にて, 乳頭状移行上皮癌 Grade II (Fig. 3) の診断を得た。ADM 30mg を生食水 30 ml に溶解し, 膀胱腔内に注入, 第1クール注入後, 排尿痛を認めたが, 膀胱鏡所見, 尿道膀胱造影で, 腫瘍の著明な縮小を認めた。3クール終了後, 腫瘍は完全消失に至らなかったため (Fig. 4), TUC を施行した。このときの病理

Table 6. 第2群

症例	氏名	ADM 注入量 (mg)	注入前 尿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	注入前 pH	排尿 (ml)	排尿時 ADM 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	総量 (mg)	回収率 (%)	注入前 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	注入後血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		
										1 hr	2 hrs	6 hrs
6	W. S.	30	0	6	152	230	35.0	116.7	0	Trace	0	0
		30	0	6	132	169	22.3	74.3	0	0	0	0
		30	0	6	230	93	21.4	71.3	0	0	0	0
7	K. T.	30	100以上	6		198			0	0	0	0
		30	0	6		45			0	0	0	0
		30	0	6		90			0	0	0	0
8	U. H.	30	0	5.8	157	170	26.7	89.0	0	0	0	0
		30	0	5.6	99	70	6.9	23.0	0	0	0	0
		30	0	5.5	305	76	23.2	77.3	0	0	0	0
9	S. S.	30	0	6.0	120	175	21.0	70.0	0	0	0	0
		30	0	6.8	87	135	11.7	39.0	0	0	0	0
		30	0	5.6	107	120	12.8	42.7	0	0	0	0

Table 7. 第3群

症例	氏名	ADM 注入量 (mg)	注入前 尿中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	注入前 pH	排尿 (ml)	排尿時 ADM 濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	総量 (mg)	回収率 (%)	注入前 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	注入後血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)		
										1 hr	2 hrs	6 hrs
10	I. H.	60	0	6.2	265	223	59.1	98.5	0	Trace	0	0
		60	0	5.4	143	350	50.1	83.5	0	0	0	0
		60	41	5.0	190	480	91.2	152.0	0	0	0	0
11	K. Y.	60	0	6.0	120	450	54.0	90.0	0	0	0	0
		60	0	6.6	75	480	36.0	60.0	0	0	0	0
		60	0	6.0	47	1360	69.9	106.5	0	0	0	0

組織学的所見は腫瘍細胞の膨化，核濃縮を認めたが，注入前に比し，著明な変化は認められなかった (Fig. 5).

本症例のごとく，経尿道的処置の困難と思われる大きな腫瘍に対して注入療法を施行し，容易に経尿道的処置が可能となったことは，本注入療法に意義あるものと考ええる。

副作用について

注入前にみられなかった膀胱症状の発現をみたものが5例あり，これらは，膀胱鏡的には，膀胱粘膜の発赤，浮腫が腫瘍周囲に限局して，あるいは全域に認められた。

全身投与のさい，とくに問題となる ECG 所見の変化については，Table 8 に示すごとくであり，膀胱前に比し，悪化した例はなかった。

症例4において2クール終了直後，脱毛を認めた。

また，末梢血液像，肝機能，血清電解質等について

は，変化のみられた症例はなかった。

考 察

表在性膀胱癌に対する膀胱腔内薬剤注入療法は，Veenema ら⁴⁾が thio-TEPA を用いて有効なことを報告して以来，本邦においても試みられ，また志田ら⁵⁾による Mitomycin C の注入療法の報告をみる。最近では，制癌剤の増強効果が期待される薬剤との同時併用療法の試みもなされているようであるが，その詳細についての報告はまだなされていない。

膀胱腔内注入療法に適した薬剤の条件としては，移行上皮癌に感受性があること，比較的短時間の接触でも殺細胞効果を有すること，正常膀胱粘膜への刺激性がないこと，血中への移行が低率であること等が列挙される。

ADM をはじめて臨床上に使用した Bonadonna ら^{1,2)}の報告によれば，急性および慢性白血病，細網肉腫，ホジキン病，悪性リンパ腫に著効を認めたほ



Fig. 2. 症例2 ADM 膀胱注前の尿道膀胱撮影



Fig. 4. 症例2 ADM 3 クール膀胱注後の尿道膀胱撮影

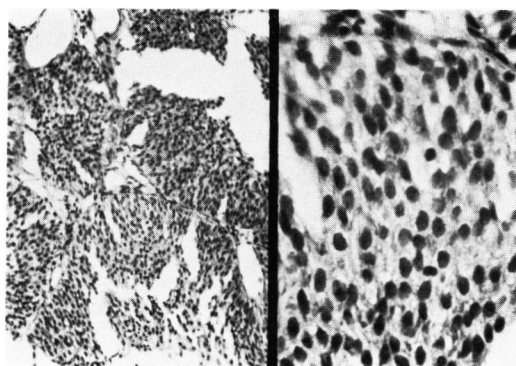


Fig. 3. 症例2 ADM 膀胱注前の biopsy

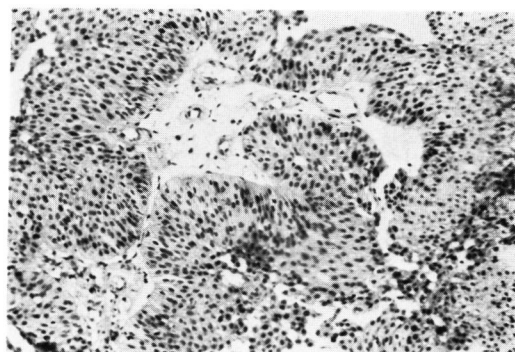


Fig. 5. 症例2 ADM 3 クール膀胱注後の biopsy

膀胱前 ECG 正常群

Table 8.

症 例	氏 名	ADM 膀胱注前	膀 注 後
2	A. O.	normal	normal
同異常群			
1	Y. I.	myocardial injury	normal
3	M. K.	sinus tachycardia, left ventricular hypertrophy	normal
4	H. Y.	supravent. premature beat, right bundle branch block	right bundle branch block
8	U. H.	sinus bradycardia, supravent. premature beat, myocardial injury	myocardial ischemia
9	S. S.	left ventricular hypertrophy	left ventricular hypertrophy
11	K. Y.	sinus tachycardia, myocardial ischemia	sinus tachycardia

か、固型癌、すなわち、神経芽細胞腫、Ewing 腫瘍、Wilms 腫瘍、肺癌などにも制癌効果を認めたことである。その後、欧米では、Wang ら⁶⁾、Polli ら⁷⁾、Middleman ら⁸⁾、Di Pietro ら⁹⁾、Tan ら¹⁰⁾、本邦では原ら¹¹⁾、栗田ら¹²⁾、木村ら¹³⁾、太田¹⁴⁾、小川ら¹⁵⁾、藤本ら¹⁶⁾、中野ら¹⁷⁾などの報告があいつぎ、広域の制癌スペクトルを有することが、しだいに明らかになりつつある。膀胱癌についての報告をみると、Bona-donna ら^{1,2)}は、全身投与法で膀胱癌4症例中、50%以上有効であったもの1例、50%以下有効2例、無効1例と述べ、また Gottlieb¹⁸⁾は、93例中26例(28%)に、Middleman ら⁸⁾は11例中4例(36%)に有効であったとしている。しかし、ADM を全身投与した場合は、血中濃度がきわめて短時間に低下し、心筋障害、骨髄抑制、脱毛、口内炎などの副作用があるため慎重な投与方法が要求され、いまだその最善の方法が検討されている段階である。

一方、下山ら¹⁹⁾は、培養細胞を用いた研究にて、ADM は接触時間が短くとも、濃度さえじゅうぶんならば、殺腫瘍細胞効果の期待できる薬剤であることを報告している。また藤田ら²⁰⁾は DNA-dependent の RNA 合成阻害にはたらく抗癌抗生物質 ADM, Daunomycin, Acetyl Kidamycin, Actinomycin D, Chromomycin A₃ の5薬剤は、他群薬剤に比し、血中濃度がめわめて低く、かつ速やかに下降すること、その原因としては、本群薬剤が速やかに組織内に拡散、吸着されるためとし、その組織内濃度は、他群に比し、非常に高値でしかも長時間持続すると述べており、とりわけ ADM は、本群の中でも、組織による吸着の強さが最高であるとしている。根岸ら²¹⁾は、ADM が、このように血中からの減少が速やかで、組織親和性が高い原因として、ADM が DNA, RNA, コンドロイチン硫酸などの陰イオン性生体高分子と結合すること、とくに DNA と強く結合し細胞核内に高濃度に分布すること、血清蛋白質などの蛋白質とほとんど結合しないこと、赤血球には核がないことが考えられるとしている。

以上述べた ADM の特性を利用し、また副作用の軽減をはかる目的で、ADM を動脈内に投与する試みもなされている。Di Pietro ら⁹⁾は、膀胱癌の3例と舌癌、肝の細肉肉腫の各1例に ADM 1回量 0.4 mg/kg を隔日に投与し著効をおさめ、また本邦にては、藤本ら¹⁶⁾および中野ら¹⁷⁾が、そのすぐれた臨床効果と、副作用軽減の面につき、報告している。

同様の目的で、ADM を胸腔内、あるいは、腹腔内へ投与する試みもなされているが、いまだ、その詳細

な報告はみあたらないようである。

われわれは、本薬剤の特性が、膀胱腔内注入療法に適しているのではないかと考え、これを試みた。注入濃度については、膀胱粘膜刺激性、粘膜透過性が未知であるため、まず全身投与法で安全が確認されている投与量に準じておこなうこととした。

結果として、回収率では20%~100%におよぶ種々な値が得られたが、血中移行はきわめてわずかであり、かつ、臨床的にも、全身投与で認められる副作用の発現は1例に軽度の脱毛を認めたのみであった。

これを、従来使用されてきた thio-TEPA, MMC, 5FU などと比較してみた。Jones ら²²⁾は2例において 30 mg の thio-TEPA を注入し 20 mg を回収、残りの 10 mg が吸収されたものであると述べている。小川²³⁾は、家兎に 1,000 $\mu\text{g/ml}$ の MMC 2 ml を膀胱注し、その血中濃度を測定したが、すべて 0.002 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったと報告している。また富山²⁴⁾は、³²P でラベルした 30 mg の thio-TEPA を用い、膀胱注後、活発な血中移行を認め、最高濃度は 0.23~0.65 $\mu\text{g/ml}$ にまで達し、注入後24時間でも 0.06~0.18 $\mu\text{g/ml}$ の値を示したとし、MMC 10 mg 注入の最高血中濃度 0.0056 $\mu\text{g/ml}$ 以下、5FU 500 mg 注入の最高濃度 0.0145 $\mu\text{g/ml}$ 等に比し、thio-TEPA の血中移行がきわめて高いと報告している。なお、かれは、その報告のなかで、MMC, 5FU の尿中回収率は90%以上であったと述べ、それに対し thio-TEPA は1例のみであるが、30 mg 中 14.6 mg すなわち48.7%であったとしている。さらに富山²⁴⁾は、このように thio-TEPA が、MMC, 5FU に比し血中への移行が高い原因として、“膀胱粘膜からの物質の吸収は、吸収される物質の分子量に左右され、200 以下であることが必要である”との Yeates の説を支持し、thio-TEPA の分子量(189)が、MMC, 5FU (ともに200以上)に比し小さいことをあげている。ちなみに、ADM は分子量が579.97であり、Yeates の説に従うならば、今回のわれわれのデータにおいて、血中濃度がきわめて低値であったことも容易にうなずかれる。20 mg 投与群で、第2クール終了後脱毛が認められた症例4は、注入前の膀胱鏡所見にてはとくに発赤などを認めていないが、2回目注入後1時間の血中濃度が、9.7 $\mu\text{g/ml}$ と高く、脱毛はそのために発現したものと考えている。

今回の結果をまとめて Table 9 に示したが、再発例6例中3例が無効であり、これら再発例は、すべて low grade であったことより、ADM を用いての本療法は再発した腫瘍で、low grade のものには、効果が

Table 9

		著 効	有 効	無 効	
		4	3	4	
性 別	男	3	2	3	
	女	1	1	1	
初発か 再発か	初 発	2	2	1	
	再 発	2	1	3	
単発か 多発か	単 発	0	0	1	
	多 発	4	3	3	
病理組 織学的 所 見	pa.tr.ca.	low Grade	3	2	4
		high Grade	0	1	0
	non-pa. tr. ca.	low Grade	0	0	0
		high Grade	1	0	0

うすいと思われる。これは、他剤を用いての注入療法、あるいは水圧療法等と同じ傾向であるが、注入液濃度を 2,000 $\mu\text{g/ml}$ (ADM 60 mg/生食水 30 ml) とした症例10, 11は著効を示したことより、これら再発例の治療にも、さらにくふうを加えることによって、効果が期待できる。

膀胱粘膜刺激性については、3クール終了後に、膀胱鏡にて強い発赤と浮腫を認めたものが2例あり（症例1, 2）、頻回の投与では、膀胱粘膜を刺激する可能性があることが示唆された。

また、60 mg/生食水 30 ml の高濃度を膀胱注した2例においては、2回目の膀胱注後、刺激症状が発現し、3回目の膀胱注後、それぞれ10分、45分しか把持できなかった。

以上のことより考えて、われわれは、今後 ADM の濃度をさらに高める必要はなく、注入回数を多くすること、あるいは、灌流をおこなうこと等、ADM の腫瘍接触時間を延長することが効果を高める要因であると推察し、検討中である。

結 語

制癌抗生物質 Adriamycin を、膀胱腫瘍に対する膀胱腔内注入療法に試みた。

対象症例11例中、50%以上の腫瘍縮小効果を7例に認めた。再発症例の low grade のものでは、濃度を 2,000 $\mu\text{g/ml}$ にすることにより著効が得られた。

血中移行は、きわめて低率であり、全身的副作用としては、脱毛を1例に認めたのみで、末梢白血球数の減少、ECG 所見の悪化など Adriamycin の全身投与

のさいにみられる副作用は認めなかった。膀胱刺激症状は、5例に認めた。

Adriamycin の溶解濃度は、2,000 $\mu\text{g/ml}$ (Adriamycin 60 mg/生食水 30 ml) でじゅうぶんであり、さらに腫瘍効果を高めるためには、腫瘍細胞との接触時間を延長する方向で検討すべきであると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Bonadonna, G. et al.: Brit. Med. J., **30**: 503, 1969.
- 2) Bonadonna, G. et al.: In "International Symposium on Adriamycin": 139, 1972.
- 3) Di Marco, A. et al.: Cancer Chemo. Rep., **53**: 33, 1967.
- 4) Veenema, R. J. et al.: J. Urol., **88**: 60, 1962.
- 5) 志田圭三・ほか：診療と新薬, **3**: 1855, 1966.
- 6) Wang, J. J. et al.: Cancer, **28**: 837, 1971.
- 7) Polli, E. E. et al.: At the VII International Congress of Chemotherapy Prague, Aug. 1971.
- 8) Middleman, E. et al.: Cancer, **28**: 845, 1971.
- 9) Di Pietro, S. et al.: G. Clin. Med., **50**, n. **12**: 2182, 1969.
- 10) Tan, C. et al.: Proc. Amr. Ass. Cancer Res., **11**: 79, 1970.
- 11) 原 義雄・ほか：癌の臨床, **18**: 393, 1972.
- 12) 栗田雄三・ほか：第10回日本癌治療学会総会抄録, 156, 1972.
- 13) Kimura, K. et al.: At the International Symposium on Adriamycin Milan, Spe. 1971.
- 14) 太田和雄：日本医事新報, **2496**: 15, 1972.
- 15) 小川一誠・ほか：癌の臨床, **18**: 806, 1972.
- 16) 藤本幹夫・ほか：癌の臨床, **19**: 355, 1973.
- 17) 中野陽典・ほか：癌と化学療法, **1**: 203, 1974.
- 18) Gottlieb, J. A.: The American experience, 8th. Internat. Congr. Chemother., Abstracts C, Athens, 1973.
- 19) 下山正徳・ほか：日本癌学会総会記事, **30**: 178, 1971.
- 20) 藤田 浩：綜合臨床, **20**, 1350, 1971.
- 21) 根岸嗣治・高平汎志：基礎と臨床, **7**, **425**, 1973.
- 22) Jones, H. C. and Swinney, J.: Lancet, **2**, 615, 1961.
- 23) 小川秀弥：日泌尿会誌, **60**: 717, 1969.
- 24) 富山哲郎：日泌尿会誌, **63**, 497, 1972.

(1975年2月11日迅速掲載受付)